

PCT
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



09423776

| | | |
|---|----|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61B 5/0275 | A2 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/16594 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juni 1996 (06.06.96) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01690 | | (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 29. November 1995 (29.11.95) | | |
| (30) Prioritätsdaten: P 44 42 751.4 1. December 1994 (01.12.94) DE | | Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts. |
| (71)(72) Anmelder und Erfinder: HOEFT, Andreas [DE/DE]; Neissestrasse 6, D-53127 Bonn (DE). | | |
| (74) Anwalt: THÖMEN & KÖRNER; Zeppelinstrasse 5, D-30175 Hannover (DE). | | |

(54) Title: PROCESS AND DEVICE FOR DETERMINING CEREBRAL BLOOD FLOW AND INTRACEREBRAL BLOOD VOLUME

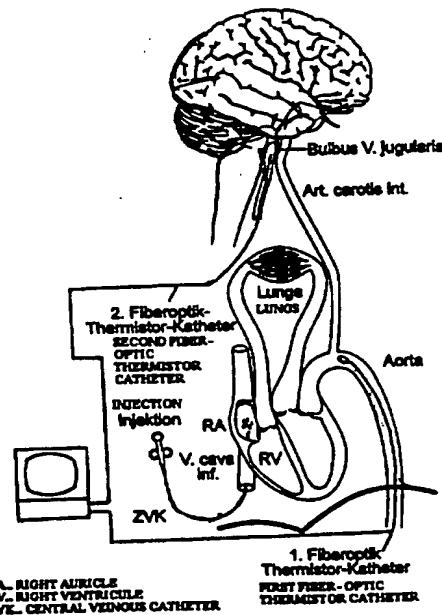
(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ERMITTlung DER HIRNDURCHBLUTUNG UND DES INTRACRANIELLEN BLUTVOLUMENS

(57) Abstract

A process and device are disclosed for determining cerebral blood flow and intracerebral blood volume. After a predetermined amount of a double indicator is injected into the blood stream, dilution curves that result from the dilution of indicator in the blood stream are measured in arteries and veins and plotted. A dye solution with a temperature that differs from the body temperature is used as double indicator. Heat or cold forms a highly diffusible indicator component and the dye, preferably indocyanine green (ICG), forms an intravascular indicator component. The cerebral blood flow (CBF) is calculated from the quotient of a distribution coefficient λ_{therm} of the highly diffusible indicator component (Therm) between blood and cerebral tissues multiplied by the mean transit time mtt_{therm} of the highly diffusible indicator component (Therm) through the brain. The intracerebral blood volume (ICBV) is calculated from the product of cerebral blood flow (BCF) by the mean transit time mtt_{ICG} of the intravascular indicator component (ICG).

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Ermittlung der Hirndurchblutung und des intracranialen Blutvolumens beschrieben. Nach Injektion einer vorgegebenen Menge eines Doppelindikators in den Blutkreislauf werden arterielle und venöse Messungen der im Blutkreislauf resultierenden Indikatorverdünnungskurven durchgeführt. Als Doppelindikator dient eine in ihrer Temperatur von der Körpertemperatur abweichende Farbstofflösung, bei der Wärme oder Kälte eine hochdiffusible Indikatorkomponente und Farbstoff, vorzugsweise Indocyaningrün (ICG), eine intravasale Indikatorkomponente bilden. Die Hirndurchblutung (CBF) wird aus dem Quotienten aus einem Verteilungskoeffizienten λ_{therm} der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) zwischen Blut und dem Gehirngewebe und der mittleren Transitzeit mtt_{therm} der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) durch das Gehirn berechnet. Das intracraniale Blutvolumen (ICBV) wird aus dem Produkt aus Hirndurchblutung (CBF) und der mittleren Transitzeit mtt_{ICG} der intravasalen Indikatorkomponente (ICG) berechnet.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Oesterreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

- 1 -

**Verfahren und Vorrichtung zur Ermittlung der Hirndurchblutung
(CBF = „cerebral blood flow“) und des intracraniellen Blutvo-
lumens (ICBV = „intracerebral blood volume“)**

Eine jederzeit ausreichende Durchblutung des Gehirns ist nicht nur eine unabdingbare Voraussetzung für eine normale Hirnfunktion, sondern auch eine essentielle Notwendigkeit für ein Überleben des Individuums in Situation mit eingeschränkter Herzkreislauffunktion. Bereits kurzfristige Unterbrechungen der Hirndurchblutung können zu irreversiblen Schäden führen, die mit dem Leben nicht vereinbar sind oder mit schwersten Defektheilungen einhergehen.

In der Medizin stellt die Überwachung der Hirndurchblutung ein besonderes Problem bei Patienten ohne Bewußtsein dar, z.B. während einer Narkose oder bei beatmeten Intensivpatienten. Bei diesen Patienten muß die Hirnfunktion auch zur Schmerzausschaltung medikamentös unterdrückt werden und somit besteht keine Möglichkeit indirekt zu beurteilen, in wieweit die Durchblutung des Gehirns ausreichend ist. Eine besonders schwierige Problematik besteht bei Patienten mit Erkrankungen des Gehirns, wie z.B. schwersten Gehirnerschütterungen und Gehirntumoren.

Einerseits neigt das Gehirn in diesen Fällen zum Anschwellen, wodurch die Durchblutung behindert werden kann. Andererseits kann es auch zur Entkopplung der Hirndurchblutung vom Stoffwechselbedarf des Gehirns kommen, wobei die begleitende Weitstellung der Blutgefäße im Gehirn ihrerseits eine Hirnschwellung verursachen kann. Während in dem einen Fall therapeutische Maßnahmen ergriffen werden müßten, die auf Förderung der Hirndurchblutung abzielen, müßte in dem anderen Fall eher eine Verminderung der Hirndurchblutung angestrebt werden.

- 2 -

Eine einfache, vor allem auch am Krankenbett anwendbare Methode, zur Messung der Hirndurchblutung und des intracranialen Blutvolumens erscheint daher ebenso wünschenswert, wie eine einfache Kontrollmöglichkeit bei der Prüfung neu entwickelter Medikamente zur Förderung oder Verminderung der Hirndurchblutung auf Wirksamkeit und Dosierung.

Bislang stehen nur relativ aufwendige Verfahren zur Verfügung um die Hirndurchblutung am Patienten zu messen. In der Regel handelt es sich um Indikatorverdünnungsverfahren, bei denen Fremdgase als Indikatoren verwendet werden. Bei einer seit langem gebräuchlichen Technik (Kety-Schmid Verfahren) wird eine Aufsättigung des Blutes und des Gehirns mit Lachgas oder Argon durchgeführt, wobei das betreffende Gas in der Atemluft angereichert wird. Die Analytik erfolgt mittels mehrerer Blutproben zeitgleich im arteriellen und im zerebralvenösen Blut, wozu erstens ein arterieller Katheter und zweitens ein Katheter im „bulbus venae jugularis“ benötigt wird. Letzterer wird über eine Halsvene (vena jugularis interna) retrograd bis auf die Höhe der Schädelbasis eingeführt.

Bei einer anderen Methodik wird radioaktiv markiertes Xenon verwendet, das als Bolus in wässriger Lösung injiziert wird. Bei dieser Technik erfolgt der Gasnachweis mittels extracranialer Detektoren. Beide Methoden sind während Operationen oder bei Intensivpatienten wegen der hiermit verbundene Kosten sowie wegen der erforderlichen Ausrüstung nur zu wissenschaftlichen Zwecken durchführbar und für die klinische Routine ungeeignet. Bei dem Kety-Schmid Verfahren müssen die Blutproben mit einer aufwendigen Laboranalytik aufgearbeitet werden, so daß das Ergebnis meist erst nach Stunden zur Verfügung steht. Die Xenon Technik weist neben den hohen Kosten vor allem den Nachteil der Strahlenbelastung für Patienten und für Personal auf.

- 3 -

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Ermittlung der Hirndurchblutung und des intracraniellen Blutvolumens zu schaffen, das bei geringstmöglicher körperlicher Beeinträchtigung eine einfache, schnelle und präzise Ermittlung dieser Größen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird bei einem Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 durch die im Kennzeichen des Anspruchs 1 angegebenen Merkmale und bei einer Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Anspruchs 8 durch die im Kennzeichen des Anspruchs 8 angegebenen Merkmale gelöst. Weiterbildungen und vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Die Erfindung nutzt ein Doppelindikatorverdünnungsverfahren mit einer in ihrer Injektionstemperatur von der Körpertemperatur abweichende Farbstofflösung, bei der Wärme oder Kälte eine hochdiffusible Indikatorkomponente und Farbstoff, vorzugsweise Indocyaningrün (ICG), eine intravasale Indikatorkomponente bilden. Aus den unterschiedlichen Transportprozessen der beiden Indikatorkomponenten ergibt sich die Möglichkeit, neben der Hirndurchblutung auch das intracranielle Blutvolumen zu bestimmen.

Die Hirndurchblutung (CBF = „cerebral blood flow“) wird aus der mittleren Transitzeit der Wärme oder Kälte durch das Gehirn (mtt_{therm}) ermittelt, wobei folgender Zusammenhang gilt:

$$(1) \quad CBF = \lambda_{therm} / mtt_{therm}$$

Der Faktor λ_{therm} ist hierbei der Verteilungskoeffizient des Indikators Wärme oder Kälte zwischen Gehirngewebe und Blut. Er stellt eine Naturkonstante dar, die sich entweder durch einmalige Vergleichsmessungen mit anderen Verfahren zur Bestimmung der Hirndurchblutung empirisch ermitteln oder über

- 4 -

die spezifische Wärmekapazität der Gehirnsubstanz berechnen lässt.

Das intracraniale Blutvolumen (ICBV = „intracerebral blood volume“) berechnet sich aus dem Produkt des CBF und der mittleren Transitzeit des intravasalen Farbstoffindikators ICG (mtt_{ICG}):

$$(2) \quad ICBV = CBF \cdot mtt_{ICG}$$

Die Einbringung des Doppelindikators erfolgt durch Bolusinjektion, vorzugsweise zentralvenös über einen entsprechenden Katheter. Weiterhin erfolgt eine Messung der arteriellen und zerebralvenösen Indikatorverdünnungskurven. Dies kann mit Hilfe von kombinierten Fiberoptik-Thermistor-Kathetern durchgeführt werden, die über die arteria femoralis in der Aorta und über die vena jugularis interna im bulbus venae jugularis platziert werden.

Die mittleren Transitzeiten (mtt_{ICG} , mtt_{therm}) können aus den transcerebralen Transportfunktionen der beiden Indikatorkomponenten ($g_{therm}(t)$) bzw. ($g_{ICG}(t)$) bestimmt werden. Für die Transportfunktionen ($g(t)$), die arterielle ($a(t)$) und cerebralvenöse ($v(t)$) Indikatorkurve gilt allgemein ein Zusammenhang, der durch das folgende Faltungsintegral ausgedrückt wird:

$$(3) \quad v(t) = \int_0^t g(t-u)a(u)du$$

Die mittlere Transitzeit entspricht dem ersten Moment der Transportfunktion:

- 5 -

$$(4) \text{ mtt} = \frac{\int_0^{\infty} g(t) \cdot t \, dt}{\int_0^{\infty} g(t) \, dt}$$

Liegen, wie in diesem Fall, die arteriellen und die venösen Indikatorverdünnungskurven als Meßsignale vor, so müssen die Transportfunktionen durch „Entfaltung“ von $a(t)$ und $v(t)$ ermittelt werden. Dies kann durch modellfreie Verfahren durchgeführt werden. Numerisch günstiger ist jedoch die Verwendung von Modellfunktionen. Ist die grundsätzliche Form der Transportfunktionen bekannt und durch eine Funktion, z.B. durch eine Lognormalverteilung, beschreibbar, so können für gemessene Kurvenpaare von $a(t)$ und $v(t)$ die Parameter der zugehörigen Transportfunktionen, insbesondere die mittleren Transitzeiten, durch ein iteratives nichtlineares Anpassungsverfahren ermittelt werden. Hierbei wird nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate unter iterativer Variation der Parameter der Transportfunktion $g(t)$ die Differenz zwischen gemessener cerebralvenöser Konzentration und dem Faltungsergebnis der arteriellen Kurve mit der Transportfunktion minimiert:

$$(5) \left[v(t) - \int_0^t g(t-u) a(u) \, du \right]^2 = \min$$

Zur Beschreibung von intravasalen Farbstofftransportfunktionen haben sich logarithmische Normalverteilungen bewährt. Im Falle der transcerebralen Doppelindikatorverdünnung kann daher für $g(t)$ folgender Ansatz gewählt werden:

$$(6) \quad g_{IGC}(t) = g_{\log nor}(t, mtt, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi \sigma^2 t}} \cdot e^{-\frac{(\ln \frac{t}{mtt} + \frac{\sigma^2}{2})^2}{2\sigma^2}}$$

- 6 -

In der hier angegebenen Form, die von der üblichen Schreibweise der logarithmischen Normalverteilung etwas abweicht, ist die Funktion so dargestellt, daß die mittlere Transitzeit (mtt) und die relative Dispersion (σ) direkt die Parameter der Verteilung bilden.

Gegebenenfalls bestehen zwei unterschiedlich schnell durchblutete intravaskuläre Kompartimente. In diesem Fall kann die Transportfunktion durch die Summe von zwei Normalverteilungen repräsentiert werden, wobei α den Aufteilungsfaktor bildet:

$$(7) \quad g_{\text{ICG}}(t) = \alpha_{\text{ICG}} \cdot g_{\log \text{nor} 1}(t, \text{mtt}_1, \sigma_1) + \\ + (1 - \alpha_{\text{ICG}}) \cdot g_{\log \text{nor} 2}(t, \text{mtt}_2, \sigma_2)$$

Der Transportprozeß für die Indikatorkomponente Wärme oder Kälte kann in mehrere Abschnitte unterteilt werden:

1. Antransport überwiegend intravaskulär durch das arterielle Gefäßsystem, 2. Äquilibrierung des „hochdiffusiblen“ Indikators Wärme oder Kälte auf der Ebene der Mikrozirkulation, 3. Abtransport der Wärme oder Kälte über das venöse Gefäßsystem. Der Transportprozeß für jeden Abschnitt läßt sich durch jeweils eine Transportfunktion beschreiben ($g_{\text{art}}(t)$, $g_{\text{mikro}}(t)$, $g_{\text{ven}}(t)$), der gesamte Transportprozeß resultiert dann aus der Faltung der drei Transportfunktionen:

$$(8) \quad g_{\text{therm}}(t) = g_{\text{art}}(t) * g_{\text{mikro}}(t) * g_{\text{ven}}(t)$$

wobei der Operator „*“ dem Faltungsintegral entspricht. Da die Faltung kommutativ ist, können $g_{\text{art}}(t)$ und $g_{\text{ven}}(t)$ zusammengefaßt werden als intravasale Transportfunktion. Diese wiederum, ist jedoch identisch mit der intravasalen Transportfunktion, die durch Entfaltung der Farbstoffkurven ermittelt werden kann. Es gilt also:

- 7 -

$$(9) \quad g_{\text{therm}}(t) = g_{\text{ICC}}(t) * g_{\text{mikro}}(t)$$

Hierdurch läßt sich die Bestimmung von $g_{\text{therm}}(t)$ auch bei eingeschränktem Signal/Rausch Verhältnis günstiger gestalten, da bei bekanntem $g_{\text{ICC}}(t)$ (durch Entfaltung der Farbstoffkurven) lediglich die Parameter von $g_{\text{mikro}}(t)$ ermittelt werden müssen. Die Äquilibrierung auf der Ebene der Mikrozirkulation ist als nahezu idealer Mischprozeß anzusehen. Für die Transportfunktion ist daher ein exponentieller Verlauf anzusetzen:

$$(10) \quad g_{\text{mikro}}(t) = mtt_{\text{mikro}} e^{-\frac{t}{mtt_{\text{mikro}}}}$$

In der Regel wurde beobachtet, daß beim Gehirn durch die graue und weiße Substanz zwei unterschiedlich schnell durchblutete Kompartimente auftreten, deren Gesamttransportfunktion dann als Summe von zwei Exponential-Funktionen darstellbar ist, wobei α wiederum der Aufteilungsfaktor ist:

$$(11) \quad g_{\text{mikro}}(t) = \alpha \cdot mtt_{\text{mikro 1}} e^{-\frac{t}{mtt_{\text{mikro 1}}}} + \\ + (1 - \alpha) \cdot mtt_{\text{mikro 2}} e^{-\frac{t}{mtt_{\text{mikro 2}}}}$$

Nachfolgend werden Verfahren und Vorrichtung anhand der Zeichnung erläutert. In dieser zeigen:

Fig. 1 Eine Messvorrichtung mit einem Schema zur Katheteranordnung,

Fig. 2 eine Darstellung einer typischen arteriellen und zerebralvenösen Farbstoffverdünnungskurve und

- 8 -

Fig. 3 eine Darstellung einer typischen arteriellen und zerebralvenösen Thermodilutionskurve.

Die Meßvorrichtung umfaßt zwei Meßsensoren, die jeweils als kombinierte Fiberoptik-Thermistor-Katheter ausgebildet und mit einem Rechner zur Auswertung verbunden sind. Ein erster Fiberoptik-Thermistor Katheter wird in der Aorta placierte, in dem er über ein entsprechendes Einführungsbesteck in die arteria femoralis eingebbracht wird. Ein zweiter Fiberoptik-Thermistor-Katheter wird im Bulbus venae jugularis placierte, in dem er diesen durch retrograde Katheterierung der vena jugularis interna erreicht.

Nach venöser Bolusinjektion einer ausreichenden Indikatormenge, z. B. 0,2 - 0,4 mg / kg ICG in 0,3 - 0,5 ml / kg eisgekühlter Lösung, die z.B. über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) erfolgt, werden die resultierenden Indikatorverdünnungskurven mittels der Fiberoptik-Thermistor-Katheter gemessen und durch den Rechner aufgezeichnet. Die Messung sollte über mindestens fünf Minuten durchgeführt werden. Bei der Messung ergeben sich die in den Fig. 2 und 3 dargestellten Indikatorverdünnungskurven, und zwar die Farbstoffverdünnungskurven gemäß Fig. 2, die eine typische arterielle (Dreiecke) und zerebralvenöse (leere Kreise) Farbstoffverdünnungskurve nach Injektion eines kalten Farbstoffbolus (25 mg) in den rechten Vorhof zeigt, und die Thermodilutionskurven gemäß Fig. 3, die eine typische arterielle (Dreiecke) und zerebralvenöse (leere Kreise) Thermodilutionskurve nach Injektion eines kalten Farbstoffbolus (0,4 ml / kg 3°C) in den rechten Vorhof zeigt.

Bei der Auswertung der Indikatorverdünnungskurven erfolgt zunächst eine Berechnung der intravasalen Transportfunktion ($g_{ICG}(t)$) aus den Farbstoffkurven. Dazu werden die Werte der aufgezeichneten arteriellen ($a(t)$) und cerebralvenösen ($v(t)$)

- 9 -

Farbstoffverdünnungskurve gemäß Fig. 2 in Gleichung (5) eingesetzt. Für $g(t)$ wird als Modellfunktion der Ausdruck aus Gleichung (6) oder bei Berücksichtigung zweier Kompartimente der modifizierte Ausdruck aus Gleichung (7) eingesetzt. Nun werden die Parameter für die mittlere Transitzeit (mtt) und die relative Dispersion (σ) solange variiert, bis die Differenz zwischen der gemessenen cerebralvenösen Indikatorkurve ($v(t)$) und dem Faltungsergebnis der gemessenen arteriellen Indikatorkurve ($a(t)$) nach Gleichung (5) minimiert. Danach stehen die mittlere Transitzeit (mtt_{icg}) und die Farbstofftransportfunktion $g_{icg}(t)$ fest. Die relative Dispersion (σ) wird hier nicht weiter ausgewertet.

Wird die arterielle Farbstoffkurve nach Fig. 2 mit der so erhaltenen Farbstofftransportfunktion $g_{icg}(t)$ gefaltet, ergibt sich eine sehr genau an die zerebralvenöse Farbstoffkurve nach Fig. 2 angepaßte Kurve, wie sie durch die durchgezogene Linie dargestellt ist.

Anschließend erfolgt eine Berechnung der diffusiblen Transportfunktion ($g_{therm}(t)$) aus den Thermodilutionskurven. Dazu werden die Werte der aufgezeichneten arteriellen ($a(t)$) und cerebralvenösen ($v(t)$) Thermodilutionskurve gemäß Fig. 3 in Gleichung (5) eingesetzt. Für $g(t)$ wird der Ausdruck aus Gleichung (9) eingesetzt, wobei $g_{icg}(t)$ bereits aus der vorherigen Berechnung bekannt ist und für $g_{mikro}(t)$ als Modellfunktion der Ausdruck aus Gleichung (10) oder bei Berücksichtigung zweier Kompartimente der modifizierte Ausdruck aus Gleichung (11) eingesetzt wird. Nun wird der einzige Parameter für die mittlere Transitzeit mtt_{therm} solange variiert, bis die Differenz zwischen der gemessenen cerebralvenösen Indikatorkurve ($v(t)$) und dem Faltungsergebnis der gemessenen arteriellen Indikatorkurve ($a(t)$) nach Gleichung (5) minimiert. Danach stehen auch die mittlere Transitzeit (mtt_{therm}) und die thermische Transportfunktion $g_{therm}(t)$ fest.

- 10 -

Wird die arterielle Thermodilutionskurve nach Fig. 3 mit der so erhaltenen thermischen Transportfunktion $g_{\text{therm}}(t)$ gefaltet, ergibt sich eine sehr genau an die zerebralvenöse Thermodilutionskurve nach Fig. 3 angepaßte Kurve, wie sie durch die durchgezogene Linie dargestellt ist.

Zur Ermittlung der Hirndurchblutung und des intracraniellen Blutvolumens müssen die erhaltenen Werte für die Transitzeiten mtt_{therm} und mtt_{ICG} nur noch in die Gleichungen (1) und (2) eingesetzt werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Ermittlung der Hirndurchblutung (CBF = „cerebral blood flow“) und des intracraniellen Blutvolumens (ICBV = „intracerebral blood volume“) nach Injektion einer vorgegebenen Menge eines Doppelindikators in den Blutkreislauf und arterielle und venöse Messung der im Blutkreislauf resultierenden Indikatorverdünnungskurven, dadurch gekennzeichnet, daß als Doppelindikator eine in ihrer Temperatur von der Körpertemperatur abweichende Farbstofflösung dient, bei der Wärme oder Kälte eine hochdiffusible Indikatorkomponente und Farbstoff, vorzugsweise Indocyaningrün (ICG), eine intravasale Indikatorkomponente bilden, daß die Hirndurchblutung (CBF) aus dem Quotienten aus einem Verteilungskoeffizienten λ_{therm} der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) zwischen Blut und dem Gehirngewebe und der mittleren Transitzeit mtt_{therm} der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) durch das Gehirn berechnet wird und daß das intracraniale Blutvolumen (ICBV) aus dem Produkt aus Hirndurchblutung (CBF) und der mittleren Transitzeit mtt_{ICG} der intravasalen Indikatorkomponente (ICG) berechnet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mittleren Transitzeiten mtt_{ICG} und mtt_{therm} aus den transcerebralen Transportfunktionen der beiden Indikatoren ($g_{therm}(t)$) bzw. ($g_{ICG}(t)$) bestimmt werden, wobei die mittleren Transitzeiten allgemein dem ersten Moment der Transportfunktionen gemäß der Beziehung

$$mtt = \frac{\int_0^\infty g(t) \cdot t \, dt}{\int_0^\infty g(t) \, dt}$$

- 12 -

entsprechen und die Transportfunktionen ($g(t)$) durch Entfernung der gemessenen arteriellen ($a(t)$) und cerebralvenösen ($v(t)$) Indikatorkurven des Faltungsintegrals

$$v(t) = \int_0^t g(t-u)a(u)du$$

ermittelt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportfunktionen ($g(t)$) aus den gemessenen arteriellen ($a(t)$) und cerebralvenösen ($v(t)$) Indikatorkurven mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens ermittelt werden, in dem unter Vorgabe einer den grundsätzlichen Verlauf der Transportfunktionen ($g(t)$) beschreibenden Modellfunktion die Parameter der Modellfunktion nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate variiert werden, bis die Differenz zwischen der gemessenen cerebralvenösen Indikatorkurve ($v(t)$) und dem Faltungsergebnis der gemessenen arteriellen Indikatorkurve ($a(t)$) nach der Beziehung

$$\left[v(t) - \int_0^t g(t-u)a(u)du \right]^2 = \min$$

minimiert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Modellfunktion für die intravasale Farbstofftransportfunktionen ($g_{IGC}(t)$) eine logarithmische Normalverteilung der Form

$$g_{IGC}(t) = g_{\log nor}(t, mtt, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi \sigma t}} \cdot e^{-\frac{(\ln \frac{t}{mtt} + \frac{\sigma^2}{2})^2}{2\sigma^2}}$$

- 13 -

gewählt wird, wobei die zu variierten Parameter durch die mittlere Transitzeit mtt der Farbstofflösung ICG und durch die relative Dispersion σ gebildet werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion für zwei unterschiedlich stark durchblutete Kompartimente durch die Summe von zwei logarithmischen Normalverteilungen der Form

$$g_{ICG}(t) = \alpha_{ICG} \cdot g_{\log \text{nor } 1}(t, \text{mtt}_1, \sigma_1) + \\ + (1 - \alpha_{ICG}) \cdot g_{\log \text{nor } 2}(t, \text{mtt}_2, \sigma_2)$$

modifiziert wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportfunktion ($g_{\text{therm}}(t)$) der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) durch Faltung der zuvor bestimmten Transportfunktion ($g_{ICG}(t)$) der intravasalen Indikatorkomponente (ICG) mit einem eine Mikrozirkulation beschreibenden Anteil ($g_{\text{mikro}}(t)$) des Transportprozesses der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) in der Form

$$g_{\text{therm}}(t) = g_{ICG}(t) * g_{\text{mikro}}(t)$$

gefaltet wird, wobei der Operator „*“ dem Faltungsintegral entspricht, und daß für die Transportfunktion der Mikrozirkulation als Modellfunktion eine Exponentialfunktion der Form

$$g_{\text{mikro}}(t) = \text{mtt}_{\text{mikro}} e^{-\frac{t}{\text{mtt}_{\text{mikro}}}}$$

gewählt wird, in der die mittlere Transitzeit $\text{mtt}_{\text{mikro}}$ der Mikrozirkulation als variabler Parameter enthalten ist.

- 14 -

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion für zwei unterschiedlich stark durchblutete Kompartimente durch die Summe von zwei Exponentialfunktionen der Form

$$g_{\text{mikro}}(t) = \alpha_{\text{mikro}} \cdot \text{mtt}_{\text{mikro } 1} e^{-\frac{t}{\text{mtt}_{\text{mikro } 1}}} + \\ + (1 - \alpha_{\text{mikro}}) \cdot \text{mtt}_{\text{mikro } 2} e^{-\frac{t}{\text{mtt}_{\text{mikro } 2}}}$$

modifiziert wird.

8. Vorrichtung zur Ermittlung der Hirndurchblutung (CBF = „cerebral blood flow“) und des intracraniellen Blutvolumens (ICBV = „intracerebral blood volume“) nach Injektion einer vorgegebenen Menge eines Doppelindikators in den Blutkreislauf und arterielle und venöse Messung der im Blutkreislauf resultierenden Indikatorverdünnungskurven, dadurch gekennzeichnet, daß als Meßsensoren kombinierte Fiberoptik-Thermistor-Katheter zur gesonderten Messung der Verdünnungskurven einer intravasalen Indikatorkomponente aus Farbstoff, vorzugsweise Indocyaningrün (ICG), und einer hochdiffusiblen Indikatorkomponente aus Kälte oder Wärme (Therm) vorgesehen sind, von denen der eine Meßsensor in einer zentralen Arterie vor dem Gehirn und der andere Meßsensor in einer zentralen Vene hinter dem Gehirn anordnbar ist und die Meßsensoren mit einem Rechner verbunden ist, der so gesteuert ist, daß aus den Meßwerten der Verdünnungskurven die Hirndurchblutung (CBF) aus dem Quotienten aus einem Verteilungskoeffizienten λ_{therm} der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) zwischen Blut und dem Gehirngewebe und der mittleren Transitzeit $\text{mtt}_{\text{therm}}$ der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) durch das Gehirn berechnet wird und daß das intracranielle Blutvo-

- 15 -

lumen (ICBV) aus dem Produkt aus Hirndurchblutung (CBF) und der mittleren Transitzeit mtt_{ICG} der intravasalen Indikatorkomponente (ICG) berechnet wird.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Rechner die mittleren Transitzeiten mtt_{ICG} und mtt_{therm} aus den transcerebralen Transportfunktionen der beiden Indikatoren ($g_{therm}(t)$) bzw. ($g_{ICG}(t)$) bestimmt, wobei die mittleren Transitzeiten allgemein dem ersten Moment der Transportfunktionen gemäß der Beziehung

$$mtt = \frac{\int_0^{\infty} g(t) \cdot t \, dt}{\int_0^{\infty} g(t) \, dt}$$

entsprechen und die Transportfunktionen ($g(t)$) durch Entfernung der gemessenen arteriellen ($a(t)$) und cerebralvenösen ($v(t)$) Indikatorkurven des Faltungsintegrals

$$v(t) = \int_0^t g(t-u) a(u) \, du$$

ermittelt werden.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Rechner die Transportfunktionen ($g(t)$) aus den gemessenen arteriellen ($a(t)$) und cerebralvenösen ($v(t)$) Indikatorkurven mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens ermittelt, in dem unter Vorgabe einer den grundsätzlichen Verlauf der Transportfunktionen ($g(t)$) beschreibenden Modellfunktion die Parameter der Modellfunktion nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate variiert werden, bis die Differenz zwischen der gemessenen cerebralvenösen Indikatorkurve

- 16 -

($v(t)$) und dem Faltungsergebnis der gemessenen arteriellen Indikatorkurve ($a(t)$) nach der Beziehung

$$\left[v(t) - \int_0^\infty g(t-u) a(u) du \right]^2 = \min$$

minimiert.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Modellfunktion für die intravasale Farbstofftransportfunktionen ($g_{ICG}(t)$) eine logarithmische Normalverteilung der Form

$$g_{ICG}(t) = g_{\log \text{nor}}(t, mtt, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi \sigma t}} \cdot e^{-\frac{(\ln \frac{t}{mtt} + \frac{\sigma^2}{2})^2}{2\sigma^2}}$$

gewählt wird, wobei die zu variierenden Parameter durch die mittlere Transitzeit mtt der Farbstofflösung ICG und durch die relative Dispersion σ gebildet werden.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion für zwei unterschiedlich stark durchblutete Kompartimente durch die Summe von zwei logarithmischen Normalverteilungen der Form

$$g_{ICG}(t) = \alpha_{ICG} \cdot g_{\log \text{nor} 1}(t, mtt_1, \sigma_1) + \\ + (1 - \alpha_{ICG}) \cdot g_{\log \text{nor} 2}(t, mtt_2, \sigma_2)$$

modifiziert wird.

13. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportfunktion ($g_{\text{therm}}(t)$) der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) durch Faltung der zuvor bestimmten

- 17 -

Transportfunktion ($g_{ICG}(t)$) der intravasalen Indikatorkomponente (ICG) mit einem eine Mikrozirkulation beschreibenden Anteil ($g_{mikro}(t)$) des Transportprozesses der hochdiffusiblen Indikatorkomponente (Therm) in der Form

$$g_{therm}(t) = g_{ICG}(t) * g_{mikro}(t)$$

gefaltet wird, wobei der Operator "*" dem Faltungsintegral entspricht, und daß für die Transportfunktion der Mikrozirkulation als Modellfunktion eine Exponentialfunktion der Form

$$g_{mikro}(t) = mtt_{mikro} e^{-\frac{t}{mtt_{mikro}}}$$

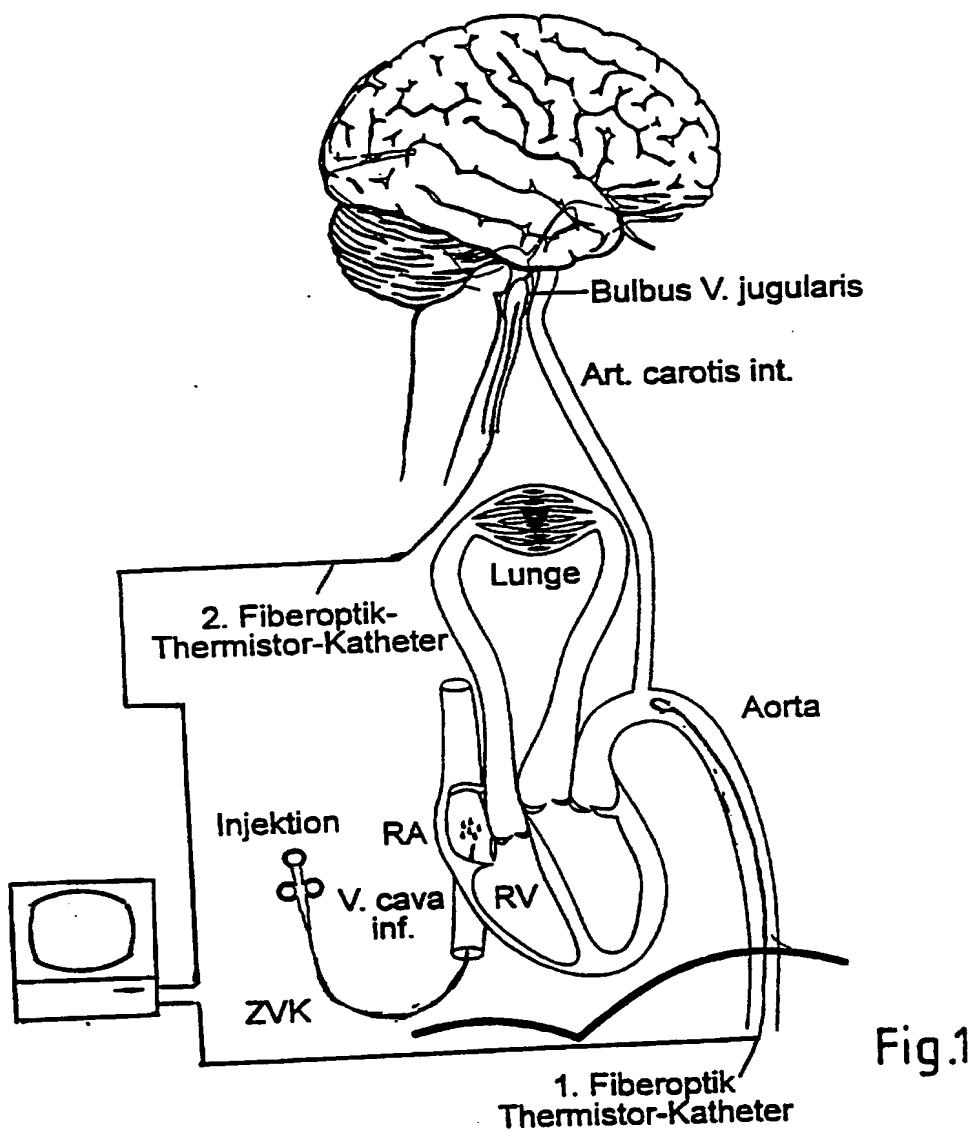
gewählt wird, in der die mittlere Transitzeit mtt_{mikro} der Mikrozirkulation als variabler Parameter enthalten ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion für zwei unterschiedlich stark durchblutete Kompartimente durch die Summe von zwei Exponentialfunktionen der Form

$$g_{mikro}(t) = \alpha_{mikro} \cdot mtt_{mikro 1} e^{-\frac{t}{mtt_{mikro 1}}} + \\ + (1 - \alpha_{mikro}) \cdot mtt_{mikro 2} e^{-\frac{t}{mtt_{mikro 2}}}$$

modifiziert wird.

1/2



2/2

